

## **MEMORIA JUSTIFICATIVA**

### **CONVOCATORIA DE AYUDAS A PROYECTOS DE INNOVACIÓN Y MEJORA DOCENTE 2018-2019**

**Vicerrectorado de Posgrado y Planes Especiales en Ciencias de la Salud  
Vicerrectorados de Docencia y Evaluación de la Calidad**

#### **TITULO DEL PROYECTO:**

**IMPLANTACION DE UNA NUEVA PRACTICA/SEMINARIO SOBRE “EL  
ESTUDIO BIOINFORMATICO DE INTERACCIONES FÁRMACO-DIANA” PARA  
SU IMPARTICION EN EL MÁSTER DE DISEÑO, OBTENCION Y EVALUACION  
DE FARMACOS.**

Coordinador: Elisa Herráez Aguilar

REFERENCIA DEL PROYECTO: ID2018/057

## **OBJETIVO:**

En el presente proyecto de innovación docente nos propusimos desarrollar nuevas actividades formativas dentro del programa del “Máster de Diseño y Evaluación de Fármacos” basadas en el uso de técnicas bioinformáticas de simulación que permitieran descubrir y diseñar compuestos candidatos con cierta actividad sobre una diana mediante el análisis de las interacciones entre dichos compuestos y las proteínas diana. Se ha tratado de una experiencia piloto que pretendía conocer las implicaciones de la puesta en marcha de esta metodología docente en el programa del Master.

La nueva práctica/seminario se diseñó con dos principales **objetivos**:

1. Incorporar a la docencia recursos multimedia disponibles en Internet para el aprendizaje de la evaluación preclínica de fármacos, que permitan promover y estimular el espíritu investigador de los estudiantes, permitiéndoles diseñar experimentos, obtener datos, analizarlos, discutirlos y presentarlos, solucionando problemas de igual manera que si estuvieran en un laboratorio.
2. Potenciar los contenidos de nuestras asignaturas, complementando los conocimientos de los alumnos con los últimos avances en la técnica computacional de docking.

## **DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA:**

En coordinación con los profesores implicados en la propuesta, se ha llevado a cabo la elaboración y desarrollo de ejercicios prácticos adaptados a los contenidos de los temas impartidos en la asignatura en cuya docencia participamos.

Durante estas actividades, tras dar a conocer a los alumnos las metodologías generales de diseño de fármacos que emplean técnicas computacionales y analizar en detalle las técnicas de “docking”, éstos se dividieron en 2 grupos, a cada uno de los cuales le fue asignado un programa de “docking” diferente. Se eligieron dos programas de acceso libre en Internet (PyRx y Autodock), con los que debían resolver los diferentes ejercicios planteados, que incluían contenidos transversales de los diferentes bloques temáticos, y que consistieron en:

- identificar compuestos con actividad biológica
- realizar un cribado virtual de bases de datos moleculares para la identificación de nuevos fármacos
- predecir procesos de quimiorresistencia basados en el análisis estructura-actividad
- predecir el efecto de la variabilidad genética interindividual en la respuesta a diferentes fármacos

- Hacer un análisis detallado y crítico de los resultados obtenidos, mediante la elaboración de un informe con los resultados de cada ejercicio que debía ser expuesto ante el resto de los compañeros por un representante de cada grupo, con el objetivo de incentivar el trabajo en equipo, el intercambio de información y el análisis crítico de los resultados.

Al final de las actividades se realizaba una encuesta interna en las que los alumnos en general han manifestado su satisfacción por las actividades realizadas, destacando el refuerzo del aprendizaje de las técnicas relacionadas con el desarrollo y la evaluación de fármacos haciéndolo más activo e interesante.

## **RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

El método de enseñanza-aprendizaje empleado en las nuevas actividades formativas desarrolladas con los alumnos de posgrado, basado en el uso de técnicas bioinformáticas de simulación, ha demostrado ser un método motivador para los alumnos que mejora el aprendizaje de las técnicas relacionadas con el desarrollo y la evaluación de fármacos haciéndolo más activo, eficiente e interesante, promueve y estimula el espíritu investigador en los estudiantes, permitiéndoles diseñar experimentos, obtener datos, analizarlos, discutirlos y presentarlos, solucionando problemas de igual manera que si estuvieran en el laboratorio, desarrolla habilidades instrumentales básicas de manejo de programas de diseño computacional de fármacos, y mejora la capacidad de trabajo en equipo.

Hay que destacar que el presente proyecto ha introducido un nuevo cambio en la organización y en las metodologías utilizadas en la docencia del Máster en cuya docencia está implicado el grupo de trabajo solicitante, empleando estrategias de enseñanza que requerían la implicación activa de los estudiantes en la adquisición de conocimientos y el desarrollo de destrezas, facilitándoles además la adquisición de habilidades de grupo.

Las implicaciones de ese cambio han sido, sin duda, importantes, puesto que los alumnos debieron cambiar su rol de receptor pasivo y asumir un papel activo, responsable y autónomo, con criterios para seleccionar y clasificar el conocimiento. Del mismo modo, ha cambiado también el papel del profesor, pasando a ser un guía que ayuda al alumno a desarrollar su capacidad de análisis de la información y su capacidad de reflexión crítica.

## **EVIDENCIAS**

A continuación se adjuntan algunos de los ejercicios elaborados y planteados a los alumnos para su resolución, debate y exposición:

### **DOCKING o ACOPLAMIENTO MOLECULAR**

1. Desarrollo de un modelo de la estructura 3D de hP-gp *in silico*



2. Escoger una librería de compuestos naturales (40,000 aprox)



3. Screening basado en docking (Diana vs Ligandos)



4. Docking con los 100 mejores compuestos (afinidad de unión más elevada)

## 1. Desarrollo de un modelo de la estructura 3D de hP-gp *in silico*



Protein Homology/analogy Recognition Engine V 2.0

Subscribe to Phyre at Google Groups

Email:

[Visit Phyre at Google Groups](#)

[Follow @Phyre2server](#)

<http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/html/page.cgi?id=index>

[EBI 2018 Workshop](#) | [Older Workshops](#) | [Phyre2 paper](#)

Modelling Mode ☒ Normal ☐ Intensive

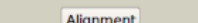
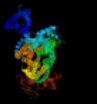
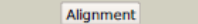
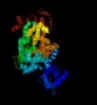
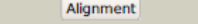
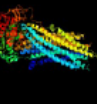
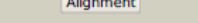
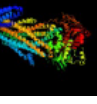
Please tick as appropriate. ☐ NOT for Profit ☐ FOR Profit (Commercial) ☐ Other ☒

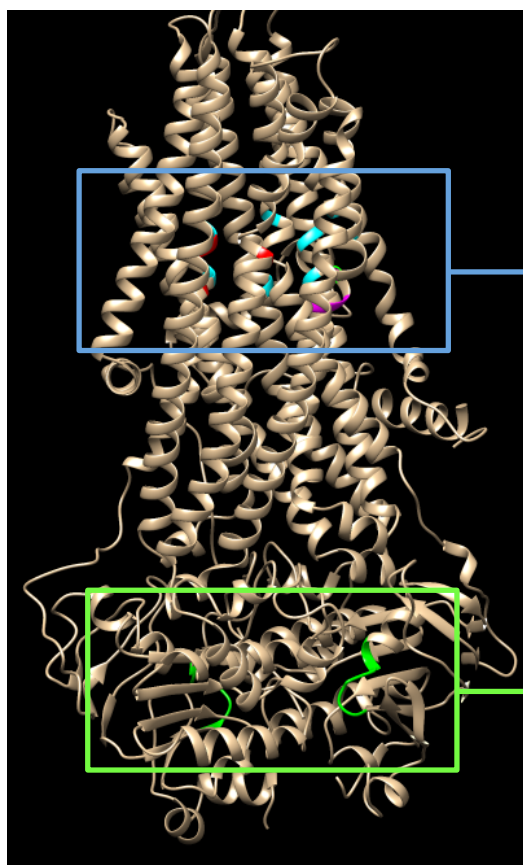
[Or try the sequence finder](#)

2730013 submissions since Feb 14 2011

(programa online de predicción de estructura 3D de proteínas)

## 1. Desarrollo de un modelo de la estructura 3D de hP-gp *in silico*

Phyre2						
Detailed template information		<div> <div>Email</div> <div>Description</div> <div>Date</div> <div>Unique job ID</div> </div>				
#	Template	Alignment Coverage	3D Model	Confidence	% I.d.	Template Information
1	<a href="#">c5ykdH_</a>	 <input type="button" value="Alignment"/>		100.0	35	<b>PDB header:</b> membrane protein <b>Chain:</b> H: <b>PDB Molecule:</b> atp-binding cassette sub-family c member 8 isoform x2; <b>PDBTitle:</b> structure of pancreatic atp-sensitive potassium channel bound with2 glibenclamide and atpgammas (3d class1 at 4.33a)
2	<a href="#">c5wuaF_</a>	 <input type="button" value="Alignment"/>		100.0	34	<b>PDB header:</b> transport protein <b>Chain:</b> F: <b>PDB Molecule:</b> sur1; <b>PDBTitle:</b> structure of a pancreatic atp-sensitive potassium channel
3	<a href="#">c6bhuA_</a>	 <input type="button" value="Alignment"/>		100.0	62	<b>PDB header:</b> transport protein <b>Chain:</b> A: <b>PDB Molecule:</b> multidrug resistance-associated protein 1; <b>PDBTitle:</b> cryo-em structure of atp-bound, outward-facing bovine multidrug2 resistance protein 1 (mrp1)
4	<a href="#">c6c3oE_</a>	 <input type="button" value="Alignment"/>		100.0	35	<b>PDB header:</b> transport protein <b>Chain:</b> E: <b>PDB Molecule:</b> atp-binding cassette sub-family c member 8; <b>PDBTitle:</b> cryo-em structure of human katp bound to atp and adp in quatrefoil2 form



Tipo de archivo: .pdb (necesitamos .pdbqt)  
Programa de visualización: UCSF Chimera

Substrate pocket

NBD (Nucleotide Binding Domains)

## 2. Escoger una librería de compuestos naturales

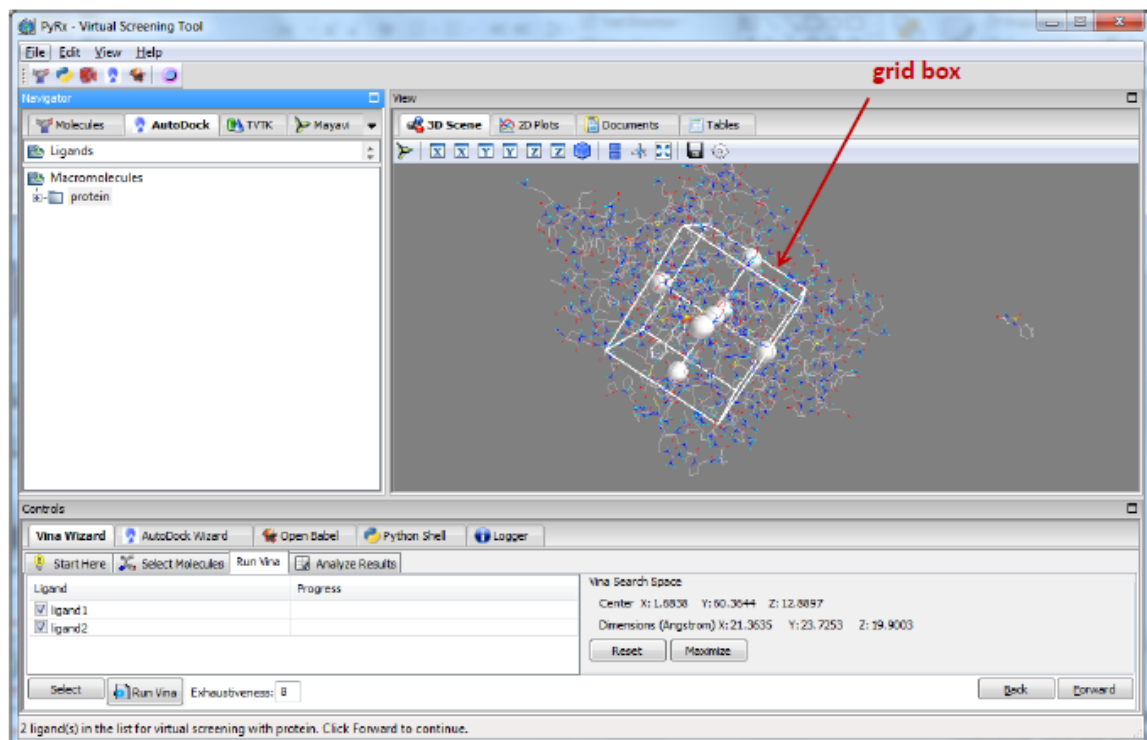
<http://zinc15.docking.org/>

ZINC	Substances	Catalogs	Tranches	Biological	More	About
<a href="#">in-trials</a>	Compounds that have been investigated, including drugs					5811 (4897)
<a href="#">in-vivo-only</a>	Substances tested in animals but not in man, e.g. DrugBank Experimental					16385 (6511)
<a href="#">in-man-only</a>	Substances that have been in man, but not approved or in trials, e.g. nutraceuticals and many metabolites					92365 (22608)
<a href="#">in-man</a>	Substances that have been in man					98168 (27505)
<a href="#">in-vivo</a>	Substances tested in animals including man					114555 (34016)
<a href="#">in-cells</a>	Substances reported or inferred active in cells					114561 (34016)
<a href="#">in-vitro-only</a>	Substances reported or inferred active at 10 uM or better in direct binding assays only					161442 (103974)
<a href="#">in-vitro</a>	Substances reported or inferred active at 10 uM or better in direct binding assays					276003 (137990)
Name	Biogenic					Estimated Size (purchasable)
<a href="#">nonhuman-metabolites</a>	Primary metabolites - also known as metabolites, not reported in humans					2034 (944)
<a href="#">endogenous</a>	Primary metabolites observed in humans					50504 (10115)
<a href="#">metabolites</a>	Primary metabolites of any species, including humans					52538 (11096)
<a href="#">natural-products</a>	Natural products, also known as secondary metabolites, i.e. explicitly excluding metabolites					80617 (48164)
<a href="#">biogenic</a>	Made by nature, including primary metabolites (metabolites) and secondary metabolites (natural products)					135335 (61592)

Substances → Subsets → Seleccionar la que te interese + añadir filtros → Descargar  
ficheros .sdf y convertimos a .pdbqt (usando un conversor de archivos normal, del MAC)

### 3. Screening basado en docking (Diana vs Ligandos)

DESCARGAR GRATIS: <https://pyrx.sourceforge.io/downloads>



El programa PyRx se basa en AutoDock Vina, que es un software de docking para hacer screening (rápido).

Cargamos los archivos del modelo de Pgp y los ligandos (librería escogida). Incluimos ligandos conocidos de PgP

El paso más importante es escoger la región de la proteína frente a la que quieres hacer el docking = fijar el "grid box".

Puedes seleccionar toda la proteína (blind docking) o la región que te interesa

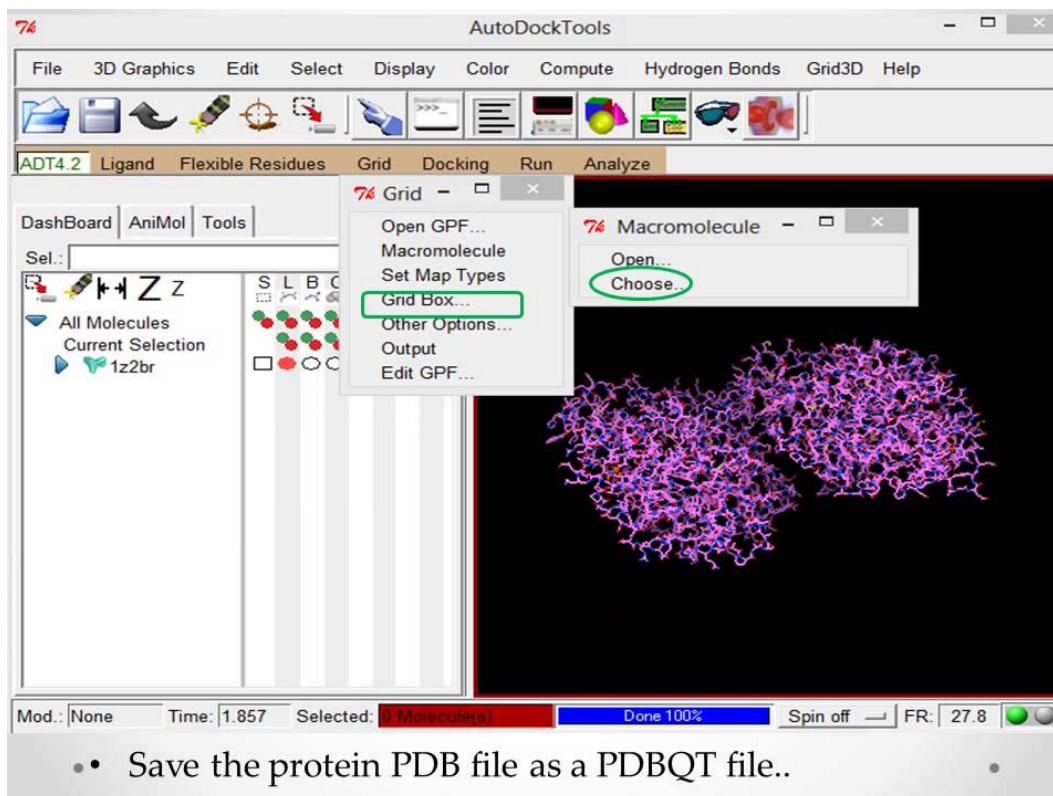
### 3. Screening basado en docking (Diana vs Ligandos)

Ligand	Binding Energy
ZINC000150343125_uff_E=1355.36	-13.1
ZINC000027215482_uff_E=873.33	-12.8
ZINC000005434033_uff_E=497.90	-12.7
ZINC000253390289_uff_E=747.08	-12.1
ZINC000245235114_uff_E=545.25	-12.1
ZINC000150343506_uff_E=666.43	-12.1
ZINC000253407092_uff_E=5976.29	-11.8
ZINC000150343122_uff_E=720.34	-11.8
ZINC000079216661_uff_E=894.72	-11.8
ZINC000253389916_uff_E=670.69	-11.7
ZINC000095914901_uff_E=959.81	-11.6
ZINC000027215486_uff_E=883.82	-11.6
ZINC000238809530_uff_E=1011.77	-11.5
ZINC000252514047_uff_E=801.18	-11.5
ZINC000150343123_uff_E=788.17	-11.5
ZINC000150345608_uff_E=680.32	-11.5
ZINC000150345612_uff_E=594.42	-11.5
ZINC000049792351_uff_E=792.83	-11.5
ZINC000003917204_uff_E=582.60	-11.5
ZINC000150345611_uff_E=717.68	-11.4
ZINC000253390290_uff_E=824.37	-11.3
ZINC000253500683_uff_E=5557.88	-11.3
ZINC000253500686_uff_E=5557.88	-11.3
ZINC000253504760_uff_E=6387.96	-11.3
ZINC000253504766_uff_E=6387.96	-11.3
ZINC000253504772_uff_E=6210.70	-11.3
ZINC000245241446_uff_E=1047.94	-11.3
ZINC000252514964_uff_E=663.91	-11.3
ZINC000253389412_uff_E=1172.66	-11.3
ZINC000118913887_uff_E=620.68	-11.3
ZINC000150343120_uff_E=773.74	-11.3
ZINC000085541288_uff_E=773.14	-11.3

ZINC000042802834_uff_E=698.66	-11.3
ZINC000005415069_uff_E=544.10	-11.3
ZINC000004259479_uff_E=896.86	-11.3
ZINC000514289220_uff_E=738.25	-11.2
ZINC000253476393_uff_E=6083.87	-11.2
ZINC000253504770_uff_E=6210.70	-11.2
ZINC000150342276_uff_E=1045.74	-11.2
ZINC000150343124_uff_E=759.90	-11.2
ZINC000150344954_uff_E=688.34	-11.2
ZINC000012413285_uff_E=454.38	-11.2
ZINC000253534330_uff_E=5795.90	-11.1
ZINC000253604903_uff_E=926.06	-11.1
ZINC000253389914_uff_E=705.78	-11.1
ZINC000252515584_uff_E=1023.91	-11.1
ZINC000253389456_uff_E=983.62	-11.1
ZINC000100392505_uff_E=599.24	-11.1
ZINC000150646202_uff_E=778.44	-11.1
ZINC000225451586_uff_E=697.42	-11.1
ZINC000079216657_uff_E=770.94	-11.1
ZINC000049792350_uff_E=686.30	-11.1
ZINC000008300419_uff_E=610.49	-11.1
ZINC000008635465_uff_E=692.40	-11.1
ZINC000005415099_uff_E=562.77	-11.1
ZINC000004150075_uff_E=995.84	-11.1
ZINC000253529778_uff_E=669.87	-11.0
ZINC000253529779_uff_E=669.87	-11.0
ZINC000253529780_uff_E=669.87	-11.0
ZINC000253529781_uff_E=669.87	-11.0
ZINC000150342272_uff_E=939.47	-11.0
ZINC000049792349_uff_E=659.22	-11.0

### 4. Docking con los 100 mejores compuestos

DESCARGAR AutoDock 4: <http://autodock.scripps.edu/downloads>





El funcionamiento de AutoDock es parecido al PyRx: cargas los archivos de la proteína y los ligandos, escoges la grid box y haces el docking.

Es un programa de docking más fiable que el PyRx, aunque es más lento porque da más información aparte de la energía de unión; genera archivos para que puedas visualizar dónde se une el compuesto, con qué aminoácidos, tipos de enlace, constante de inhibición/unión...